

UNIVERSITÉ CLAUDE-BERNARD - LYON
- MÉDECINE -
U. E. R. SUD-OUEST

Année 1972 - N° 0036

**LA TRISOMIE 8
DANS LE CADRE DE LA TRISOMIE C
(A propos de deux observations en mosaïque
46, XY / 47, XY, 8 +)**

THÈSE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 7 Mars 1972

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Marc BANDELIER

Ancien Externe des Hôpitaux de Lyon

Interne des Hôpitaux Psychiatriques

né le 12 Mars 1944

à DIJON (Côte-d'Or)

UNIVERSITÉ CLAUDE-BERNARD - LYON
- MÉDECINE -
U. E. R. SUD-OUEST

Année 1972 - N°

**LA TRISOMIE 8
DANS LE CADRE DE LA TRISOMIE C
(A propos de deux observations en mosaïque
46, XY / 47, XY, 8 +)**

THÈSE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 7 Mars 1972

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Marc BANDELIER

Ancien Externe des Hôpitaux de Lyon

Interne des Hôpitaux Psychiatriques

né le 12 Mars 1944

à DIJON (Côte-d'Or)

UNIVERSITÉ CLAUDE-BERNARD - LYON
- MÉDECINE -
U. E. R. SUD-OUEST

Année 1972 - N°

LA TRISOMIE 8
DANS LE CADRE DE LA TRISOMIE 3
(A propos de deux observations en mosaïque
46, XY, 147, XY, 8 +)



THÈSE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON
et soutenue publiquement le 7 Mars 1972
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Marc BANDELLER

Ancien Externe des Hôpitaux de Lyon
Interne des Hôpitaux Psychiatriques

né le 12 Mars 1944

A DIJON (Côte-d'Or)

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD

- Président de l'Université : J. BOIDIN
- Premier Vice-Président : R. TOURAINE

Secrétaire Général : M. IZAUTE

Unité d'Enseignement et de Recherche de l'Université Médecine

Grange Blanche - Directeur : Professeur D. GERMAIN
Alexis Carrel - Directeur : Professeur C. GIROD
Sud-Ouest - Directeur : Professeur F. TOLOT
Lyon Nord - Directeur : Professeur A. BERTOYE

Biologie humaine - Directeur : Docteur R. CZYBA (Maître de Conférences
Agrégé)

Techniques de Réadaptation - Directeur : Professeur P. MOUNIER-KUHN

Sciences pharmaceutiques - Directeur : M. CARRAZ (Maître de Conférences
Agrégé)

Sciences odontologiques - Directeur : Docteur R. VINCENT

Institut Régional d'Education Physique et Sportive - Directeur :
Professeur R. GUILLET

Mathématiques - Directeur : Doyen BRACONNIER

Physique - Directeur : Professeur DUPAY

Chimie et Biochimie - Directeur : Professeur GAUTHERON

Sciences de la nature - Directeur : Professeur L. DAVID

Biodynamique et psychopédagogie - Directeur : Professeur J. CHANEL

Institut Universitaire de Technologie n° 1 - Directeur:Professeur L. FEUVRAIS

Institut Universitaire de Technologie n° 2 - Directeur:Professeur GALLET,
Directeur ENSAM

Observatoire - Directeur : Professeur J.H. BIGAY

Physique nucléaire - Directeur : Professeur A. SARRAZIN

UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD

U.E.R. LYON SUD-OUEST

=====

Liste du personnel enseignant de l'Unité

Professeurs titulaires, professeurs à titre personnel

M. BRUN Jacques	clinique pneumo-phtisiologique
M. GIRARD Paul	clinique neuro-psychiatrique et d'hygiène mentale
M. GUILLEMIN Georges	clinique chirurgicale
M. LATARJET Michel	clinique chirurgicale
M. NOTTER Armand	gynécologie obstétrique
M. PLAUCHU Marcel	endocrinologie et médecine interne
M. ROBERT Jacques	chaire de génétique médicale
M. TOLOT François	médecine interne - médecine du travail
M. VACHON Alphonse	clinique médicale - maladies app. digestif
M. VINCENT Daniel	chaire de biochimie appliquée

Professeurs sans chaire

M. COLOMB Daniel	dermatologie
M. MORET Robert	biophysique
M. NORMAND Jean	cardiologie
M. PINET Edouard	radiologie
M. VIALLIER-RAYNARD J.	bactériologie - virologie

Maîtres de conférences agrégé

M. ARCHIMBAUD Jean-Pierre	Urologie
Mme BONNET Mireille	Ophtalmologie
MM. BOUVIER Maurice	Rhumatologie
BRAILLON Georges	Anatomie
BERTRAND Jean-Louis	Maladies infectieuses
CABANAC Michel	Physiologie
CROISILLE Marc	Radiologie
DUBOIS Paul	Histologie
GILLY Robert	Pédiatrie
HAGUENAUER Jean-Paul	O.R.L.
JEANNEROD Marc	Médecine expérimentale
JOUVENCEAUX André	Hémobiologie
LAIR Jacques	Stomatologie
LAPRAS Claude	Neuro-chirurgie
LEVRAT Roger	Médecine interne
LOMBARD-PLATET Roger	Sémiologie chirurgicale
LOUISOT Pierre	Biochimie
MICHEL Albert	Anesthésiologie
MOLLARD Pierre	Chirurgie infantile
PALIARD Pierre	Sémiologie médicale
PERRIN-FAYOLLE Max	Pneumo-phtisiologie
REBOUILLAT Jacques	Chirurgie générale
REVILLARD Jean-Pierre	Néphrologie
RIFFAT Georges	Hygiène
ROCHET Michel	Anatomie Pathologique
ROMAGNY Gabriel	Pédiatrie
SITE Jean	Mathématiques-statistiques-informatique
TERMET Hubert	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
TETE Roger	Médecine interne

Maîtres de conférences agrégé

M. ARCHIMBAUD Jean-Pierre	Urologie
Mme BONNET Mireille	Ophtalmologie
MM. BOUVIER Maurice	Rhumatologie
BRAILLON Georges	Anatomie
BERTRAND Jean-Louis	Maladies infectieuses
CABANAC Michel	Physiologie
CROISILLE Marc	Radiologie
DUBOIS Paul	Histologie
GILLY Robert	Pédiatrie
HAGUENAUER Jean-Paul	O.R.L.
JEANNEROD Marc	Médecine expérimentale
JOUVENCEAUX André	Hémobiologie
LAIR Jacques	Stomatologie
LAPRAS Claude	Neuro-chirurgie
LEVRAT Roger	Médecine interne
LOMBARD-PLATET Roger	Sémiologie chirurgicale
LOUISOT Pierre	Biochimie
MICHEL Albert	Anesthésiologie
MOLLARD Pierre	Chirurgie infantile
PALIARD Pierre	Sémiologie médicale
PERRIN-FAYOLLE Max	Pneumo-phtisiologie
REBOUILLAT Jacques	Chirurgie générale
REVILLARD Jean-Pierre	Néphrologie
RIFFAT Georges	Hygiène
ROCHET Michel	Anatomie Pathologique
ROMAGNY Gabriel	Pédiatrie
SITE Jean	Mathématiques-statistiques-informatique
TERMET Hubert	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
TETE Roger	Médecine interne

EXAMINATEURS DE LA THESE :

Président : Monsieur le Professeur J.M. ROBERT

Assesseurs : M. le Professeur P. MONNET

M. le Professeur M. PLAUCHU

M. le Professeur Agrégé J. VIGNAL

M. le Docteur J. GRAMBERT

A MES PARENTS,

A MA FEMME,

A MES BEAUX-PARENTS,

A TOUS MES AMIS.

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE :

Monsieur le Professeur J.M. ROBERT

*Il nous a inspiré et confié ce travail.
Il nous a fait profiter de la grande
étendue de ses connaissances.*

*La bienveillance de son accueil nous a
profondément touché.*

*Qu'il trouve ici l'expression de nos
remerciements.*

A NOS JUGES :

Monsieur le Professeur P. MONNET

*Il nous a fait le grand honneur
d'accepter de juger cette thèse.*

*Qu'il trouve ici l'expression de
notre profonde gratitude.*

Monsieur le Professeur M. PLAUCHU

*Il a manifesté à notre égard une
grande bienveillance.*

*Nous serions heureux s'il pouvait
trouver dans ce travail quelque
intérêt.*

Monsieur le Professeur Agrégé J. VIGNAL

*Il a très aimablement accepté de
faire partie de notre jury, et nous
lui exprimons ici toute notre recon-
naissance.*

Monsieur le Docteur J. GRAMBERT

*Nous ne voulions pas manquer de sol-
liciter le jugement du Psychiatre.
Nous savons combien il est apprécié
dans cette spécialité, vers laquelle
nous nous sommes orientés.*

*Nous le remercions d'avoir bien voulu
accepter de nous juger.*

A Madame le Docteur C. LAURENT

*Elle nous a fait profiter de son expérience
pour nous guider. C'est à elle que nous de-
vons d'avoir pu réaliser cette thèse.*

*Nous lui dédions ce travail en témoignage
de notre très vive et sincère gratitude.*

A NOS MAITRES DANS LES HOPITAUX :

Monsieur le Professeur J. COURJON

Monsieur le Professeur G. VIGNON

Monsieur le Professeur L. REVOL

Monsieur le Professeur J. GUYOTAT

Monsieur le Docteur J. HOCHMANN

Monsieur le Docteur P. FLOT

Monsieur le Docteur A. MESTRALLET

Monsieur le Docteur J. CARRIER

A Monsieur le Docteur G. CASTEL

A Monsieur J. BARNOUIN, Psychologue

A Monsieur DESSORT

*Ils nous ont permis de profiter de leur
collaboration.*

*Qu'ils trouvent ici l'expression de nos
remerciements.*

A Madame BLEIN

A Monsieur GENDRON

(Foyer St ALBAN - Fondation RICHARD)

*Nous remercions également le Comité de Direction de
"LYON MEDICAL", qui nous a aimablement autorisé à
reproduire la plus grande partie de notre iconographie.*

I - I N T R O D U C T I O N

La trisomie C, qui se définit comme la présence d'un chromosome surnuméraire dans le groupe C (6 - 12), est une aberration chromosomique extrêmement rare : la revue de la littérature, écrite à ce sujet permet d'en dénombrer 16 cas et un cas de trisomie partielle.

La première description revient à P.A. JACOBS (14) en 1961, chez une fille de 19 ans.

Nous présentons, dans ce travail, deux nouveaux cas en mosaïque, chez des adultes ; l'un de 26 ans, l'autre de 22 ans, décédé récemment.

Des différentes observations décrites, on peut dégager un certain nombre de traits communs importants :

- les caryotypes sont pratiquement toujours en mosaïque 46,XY/47,XY, C + ; ou 46,XX/47 XX, C + ;

On peut penser que les formules 47,XX, C + ; ou 47, XY, C + ; sont létales.

- l'aspect dysmorphique du visage montre des traits grossiers, une implantation basse des oreilles et un hypertélorisme fréquent.
- les limitations articulaires sont nettes et concernent plus volontiers l'extension que la flexion. S'y associe, avec une grande fréquence, une importante raideur musculaire.
- le retard du développement psycho-moteur est, en général, des plus important.
- on note fréquemment des anomalies des organes génitaux, plus souvent externes qu'internes.
- par contre, le retard staturo-pondéral est toujours peu net, surtout en ce qui concerne la taille.

A ces caractères principaux, nous tenterons d'en ajouter d'autres au cours du rappel des différents cas décrits.

Il faut cependant noter, dès maintenant, que, dans près de la moitié des cas, il n'a pas été pratiqué d'autoradiographies permettant d'éliminer formellement l'hypothèse d'un chromosome X supplémentaire.

Nous décrirons ensuite plus en détail les deux nouveaux cas, dont l'un paraît particulièrement intéressant, non par le fait qu'il présente une maladie de Crohn colique (10), qui ne paraît avoir aucun rapport avec la trisomie C - la maladie de Crohn étant de plus en plus fréquemment décrite - mais dans la mesure où :

- une étude psychologique plus approfondie a reposé le problème de sa "débilité" ;
- une prise en charge kinésithérapique a remis en cause le syndrome articulaire.

En fait, la nouveauté apportée dans ce travail résidera essentiellement dans la description d'une nouvelle technique permettant de différencier le chromosome surnuméraire dans le groupe C ; ce qui, jusqu'à maintenant, ne reposait que sur des suppositions. Cette méthode nous permettra de préciser le caryotype de nos deux malades : 46,XY/47,XY,8 +.

II - LES CAS DECRITS DANS LA LITTERATURE

Dans ce chapitre, nous reprendrons donc les 16 cas décrits dans la littérature, en 10 ans (de 1961 à 1971) en y ajoutant un cas de trisomie partielle (7).

Nous nous inspirons ici, essentiellement, de l'article de P. MONNET et coll. (19), en incluant dans notre description, les 9 nouveaux cas connus.

- 1 - En 1961, P.A. JACOBS (14) décrit le cas d'une fille de 19 ans, examinée pour aménorrhée primaire.

De taille subnormale, elle présente un contracture bilatérale des mains, type Dupuytren, et une raideur musculaire généralisée. Les organes génitaux externes sont normaux, mais la laparotomie montre une hypoplasie des organes génitaux internes. On note un retard mental.

Sur le plan cytologique, le chromosome supplémentaire est un submétacentrique de taille moyenne : les auteurs présument qu'il s'agit de la dixième ou onzième paire. On a observé un corpuscule de Barr dans 42 % des cellules examinées ; aucune cellule à deux corpuscules n'a été vue.

La trisomie a été mise en évidence dans 33 des 92 cellules de la peau étudiées, soit 36 %. Par contre, les 60 cellules sanguines étudiées n'ont pas révélé de trisomie.

- 2 - R.A. PFEIFFER (21) en 1962, présente un garçon, post-mature (37 semaines), pesant 2,7 kg à la naissance.

A l'âge de 7 mois, on retrouve un retard mental. Sur le plan somatique, ce cas est riche, avec des anomalies morphologiques du crâne, (front proéminent et rétrognathisme) ; les oreilles et les cheveux sont bas implantés ; les oreilles sont dysmorphiques.

L'âge osseux est légèrement en avance, avec une haute stature. L'articulation coxo-fémorales est limitée quant à l'abduction. On retrouve une raideur musculaire.

Au niveau des organes génitaux, les auteurs décrivent une cryptorchidie et un hypospadias.

Une soeur de 12 ans est parfaitement normale.

Parmi les 451 cellules sanguines étudiées, 297 mitoses sont à 47 chromosomes, soit 65 %. Aucun corpuscule de Barr n'est décrit.

- 3 - Le cas décrit en 1963 par O.S. EL AIFI (4) concerne le malade le plus âgé connu, puisqu'il s'agit d'un homme de 45 ans. Le retard mental est très important avec un QI à 0,30.

De taille légèrement inférieure à la normale, il présente de nombreuses anomalies au niveau du crâne : en effet, les os de la boîte crânienne sont épais et il existe une légère turricéphalie ; l'odontoides est déviée vers la droite. Le massif facial se distingue par une protrusion du maxillaire inférieur, une hypertélorisme et une ensellure de la base du nez. Par contre, on ne note pas ici d'implantation basse, ni d'anomalies morphologiques des oreilles.

Les mains et les pieds sont courts avec un cinquième doigt fléchi et une inclinaison en valgus des 2 gros orteils. Là aussi, on retrouve une diminution de l'extension articulaire et une raideur musculaire.

Il existe un hypogénitalisme et les testicules sont en position intermédiaire.

On a pu éliminer toute cardiopathie. L'électroencéphalogramme est, quant à lui, subnormal avec un discret ralentissement.

Les auteurs, ont retrouvé, sur les 79 mitoses étudiées, à partir de leucocytes, 55 cellules trisomiques soit 70 %. Le frottis buccal a toujours montré un sexe chromatinien mâle.

Cette observation est particulièrement intéressante, dans la mesure où l'autoradiographie a formellement éliminé l'hypothèse d'un chromosome X supplémentaire. Les auteurs pensent que la trisomie concerne la onzième paire.

- 4 - G.R. STALDER, en 1963 (24) présente le cas d'un garçon de 2 ans et 9 mois, né d'une mère de 34 ans.

Le retard mental est net avec un QI à 0,56.

Par contre, la taille est normale avec un âge osseux en avance (6 ans). Le bassin osseux est étroit. Il existe des contractures en flexion des 2ème et 5ème doigts des deux mains. Ce malade présente également un pied creux bilatéral.

Sur 57 mitoses observées sur culture de fascia-lata, 43 montrent 47 chromosomes, soit 72 %.

Les études de frottis buccal n'ont pas mis en évidence de corpuscule de Barr ; pas de drumsticks non plus.

- 5 - Le cas décrit par D.W. SMITH en 1964 (23) comporte peu de renseignements : on sait qu'il s'agit d'un garçon de 4 ans 8 mois, né d'une femme de 38 ans.

Ce dernier présente un pli palmaire médian, un retard intellectuel, une implantation basse des oreilles et une cryptorchydie. Au niveau des dermatoglyphes, il existe d'autres anomalies non décrites.

Le sexe chromatinien est négatif. Les cellules sanguines étudiées sont trisomiques. Les cellules de peau sont normales.

- 6 - La même année, L. STOLTE (25) décrit le cas curieux d'une femme de 32 ans parfaitement normale, tant sur le plan somatique que dans le domaine mental : ce cas est en effet unique parmi tous ceux qui sont rapportés ici. On peut d'ailleurs se demander s'il s'agit d'une véritable trisomie C, car il n'a pas été pratiqué d'étude autoradiographique.

Cette femme a eu trois grossesses, dont la première n'a pas fait parler d'elle. La deuxième s'est terminée à 6 mois, par l'expulsion d'une fille de 1 000 g, qui ne survécut que 2 jours ; elle présentait des malformations qui n'ont pas été précisées. La troisième aboutit, à 8 mois et demi, à l'accouchement d'une fille anencéphale. Il faut noter que ces deux grossesses avaient été perturbées par une hypertension et un hydramnios.

On a observé 30 % de cellules trisomiques sur les 109 étudiées dans le sang et 37 % sur les 35 étudiées dans la peau. Toutes les cellules de peau et de muqueuses buccale ou vaginale qui ont été étudiées, n'ont montré qu'un seul corpuscule de Barr.

- 7 - J. DE GROUCHY, en 1965 (7) présente un nouveau cas : il s'agit d'un garçon de 1 an, dont le retard mental est chiffré très bas (QI à 0,40).

Cette observation présente une particularité, car il s'agit ici d'une trisomie C partielle, due à une translocation d'un fragment sur 13-15. La mère et un frère présentent une translocation balancée 6-12 → 13-15. Le père est normal.

D'après les auteurs, il s'agirait d'un bras long de la 10ème paire.

Au niveau de la face, on retrouve l'hypertélorisme, l'implantation basse des oreilles, l'ensellure de la base du nez. S'y ajoute ici une obliquité antimongoloïde des fentes palpébrales.

Il existe une cryptorchidie et les bourses sont petites. Ce cas présente également des anomalies viscérales importantes : il existe en effet une cardiopathie cyanogène avec gros coeur, signes de surcharge droite et hypertrophie ventriculaire droite. Par ailleurs, l'urographie intraveineuse pratiquée a pu mettre en évidence une hydronéphrose gauche. L'électro-encéphalogramme, par contre, s'est montré normal.

L'étude des dermatoglyphes permet de reconnaître un pli palmaire unique à droite, des triradii en position t", et des figures d'arches dans les dermatoglyphes digitaux.

- 8 - En 1966, P. JALBERT (15) rapporte le cas d'une fille de 7 ans, pesant 3,450 kg à la naissance, de taille normale, mais dont le retard intellectuel est important avec un QI à 0,50. L'EEG montre un retard global dans l'organisation du tracé.

Les anomalies faciales se résument à des traits grossiers, avec des lèvres épaisses, des oreilles mal ourlées et un rétrognathisme. L'atteinte articulaire avec enraidissement est nette, mais respecte les coudes et les poignets ; les premières phalanges sont bloquées en demi-flexion et les dernières en extension. Des radiographies ont objectivé un épaississement des os plats au niveau des côtes et des omoplates.

Il existe une hyperaminoacidurie, notamment en ce qui concerne la Proline. Au niveau des dermatoglyphes, on remarque bilatéralement un pli oblique profond à l'union de la région thénarienne et du premier espace interdigital, traversant la moitié radiale de la main. On observe des triradii en position t. Les dermatoglyphes digitaux mon- cinq figures d'arches.

Dans ce cas particulier, les mitoses, étudiées à partir de cellules sanguines, se sont toutes révélées trisomiques ; il faut cependant noter que les auteurs n'avaient étudié que 22 mitoses. Un seul corpuscule de Barr a été vu dans 45 % des cellules ; aucune n'en contenait deux.

- 9 - G.J. BARGMAN, en 1967 (1), rapporte le cas d'une fille de 7 mois, 13ème enfant d'une femme de 39 ans.

On note qu'un cousin maternel était mongolien. L'enfant est née post-mature avec cependant un poids de 1,200 kg.

La malade présente un retard intellectuel et des dysmorphies crânio-faciales avec, en particulier, un front proéminent, un cou court, des oreilles bas implantées - l'anthélix est absent et le lobule est petit - un rétrognathisme et une voûte palatine ogivale.

Au niveau des organes génitaux externes, on note un clitoris hypoplasique.

Les dermatoglyphes ne se distinguent que par un pli palmaire médian à droite.

On ne note pas de défaut important d'extension, mais un défaut d'abduction de l'articulation coxo-fémorale ; la raideur musculaire est par contre bien nette.

L'âge osseux est ici en retard sur l'âge réel.

L'étude de 347 mitoses de leucocytes a mis en évidence 58 cellules trisomiques (17 %). Le corpuscule de Barr est présent.

Une autoradiographie a bien confirmé qu'il ne s'agissait pas d'un X. On notera cependant que les caryotypes des parents étaient normaux.

- 10 - La première observation lyonnaise date de 1967 : elle a été décrite au pavillon S de l'Hôpital Edouard Herriot, par le Professeur P. MONNET et coll. (19). Il s'agissait d'une fille de 8 mois, née à terme de parents sains, âgés de 25 ans : l'enfant pesait 3,550 kg.

On ne relève pas d'antécédents : une soeur de 3 ans est absolument normale. On peut même remarquer que le caryotype pratiqué sur cellules sanguines chez les parents ne présente aucune anomalie.

Une cardiopathie congénitale avec défaillance cardiaque est notée dès la naissance.

Lors de l'hospitalisation, à cinq mois et demi, on note un retard pondéral (4 kg et 62 cm).

Le visage est dysmorphique avec asymétrie crânio-faciale au profit de la moitié droite ; les oreilles sont implantées bas, la droite étant plus grande que la gauche. On retrouve des traits grossiers, un rétrognathisme et un hypertélorisme.

C'est la seule observation où soit décrit un pterygium axilli (plus net à droite avec épaule tombante de ce côté).

Les limitations articulaires sont nettes, en particulier au niveau des épaules, mais moins importantes au niveau des coudes et des genoux, dont l'extension est incomplète. Les dernières phalanges digitales, fixées en flexion au début de l'hospitalisation, se sont ensuite laissées étendre. Ce fait nous semble important dans la mesure où, dans l'une des deux observations que nous rapportons par la suite, les limitations articulaires très importantes se sont améliorées de façon spectaculaire, par la mobilisation passive, puis active.

On note, de plus, une discrète hypertrophie des grandes lèvres et du clitoris.

La cardiopathie non cyanogène se manifeste par un petit souffle systolique avec éclat de B_2 ; la radiographie a objectivé un gros coeur, surtout droit, avec hypervascularisation pulmonaire, alors que l'ECG montrait une surcharge gauche : la vérification nécropsique a mis en évidence une communication inter-ventriculaire qui débouche en partie dans l'oreille droite.

Le retard psycho-moteur est très important : on a évalué le QI à 0,15 ; l'EEG, par contre, est normal.

L'urographie intra-veineuse est normale.

Au point de vue squelettique, on note une pseudarthrose de l'acromion droit, une agénésie partielle du sternum et totale des rotules -à rapprocher de l'une de nos deux observations présentant un bipartition de la rotule-, l'existence d'une côte surnuméraire sur la première vertèbre lombaire, et une synostose partielle des 4^e et 5^e lombaires.

Différents examens complémentaires ont été pratiqués :

- la chromatographie des acides aminés urinaires est qualitativement très fournie, avec augmentation des acides aminés basiques et à chaînes ramifiées, mais on ne retrouve pas l'importante élimination de Proline de l'observation de JALBERT (15).
- les enzymes hépatiques et le bilan enzymatique globulaire ont été normaux.
- l'étude des groupes sanguins montre qu'aucun des systèmes étudiés ne paraît dépendre d'un gène situé sur les chromosomes du groupe C.
- les dermatoglyphes sont sub-normaux à droite, si ce n'est la présence de 2 plis palmaires transversaux ; il existe un seul triradius en position t et deux figures d'arche, au niveau des dermatoglyphes digitaux. Par contre, à gauche, on trouve une ébauche de pli palmaire médian, et un pli oblique entre la région thénarienne et le premier espace digital. De plus, il existe une boucle cubitale au niveau de l'éminence hypothèneuse avec 3 triradii en position t, t' et t".

L'enfant est décédée à 8 mois dans un tableau de défaillance cardiaque.

L'autopsie a révélé la malformation cardiaque que nous avons décrite plus haut. Les poumons, le foie et la rate sont de type cardiaque. On n'a pu voir qu'un seul ovaire.

Au niveau du système nerveux central, il existe un léger amincissement du corps calleux (notons que, par la suite, nous trouverons 4 observations comportant une agénésie du corps calleux).

Sur les 55 mitoses étudiées sur cellules sanguines, on a mis en évidence 37 cellules trisomiques soit 67 %. Les auteurs pensent que le chromosome surnuméraire fait partie de la 12ème paire (voir photo 3.F). Le sexe chromatinien s'est révélé négatif.

- 11 - K.H. GUSTAVSON (11), la même année, décrit le cas d'un garçon de 26 mois, né 18 jours après terme, d'une femme de 25 ans : il pèse 3,290 kg. On ne peut retenir aucun antécédent chez les parents et les grand-parents. Les caryotypes effectués (sur cellules sanguines) se sont révélés normaux chez le père, la mère et la soeur aînée du malade.

A la naissance, l'enfant présentait un front proéminent, des oreilles bas implantées et de forme anormale, un nez large, un cou court, une voûte palatine de forme ogivale. On notait une hypertonie musculaire généralisée ; les doigts étaient fixés en flexion.

Revu à 26 mois, on retrouve la contracture en flexion des doigts et, de plus, un défaut d'extension au niveau des genoux et un défaut d'abduction au niveau des coxo-fémorales. Les 2 gros orteils sont anormalement longs.

La taille et le poids sont normaux, mais le tronc est long et mince, et les jambes relativement courtes.

L'âge osseux est normal, mais les radiographies montrent des anomalies des vertèbres lombaires et une coxa valga.

Le retard intellectuel est mis en évidence avec un âge mental de 11-12 mois : ce garçon de 26 mois ne prononce pas un seul mot.

Le testicule droit n'est pas descendu et le gauche reste de petite taille.

L'examen ophtalmologique et l'EEG sont normaux, mais une pneumo-encéphalographie révèle une agénésie partielle du corps calleux.

Il n'est pas fait mention d'anomalies des dermatoglyphes, si ce n'est un profond sillon longitudinal prolongeant l'espace entre le premier et le 2ème orteil, et ceci bilatéralement.

Des examens de laboratoire sur le sang et l'urine n'ont rien révélé d'anormal.

Les études de mitoses ont mis en évidence 80 cellules trisomiques sur 139 cellules sanguines (57 %) et 26 sur 50 cellules de peau (52 %).

Les auteurs ont formellement éliminé par autoradiographies l'éventualité d'un X supplémentaire.

- 12 - En 1969, M. HIGURASHI (12) décrit une fille de 8 mois, née à terme, de parents en bonne santé (la mère a 31 ans) et pesant 3,1 kg. Une soeur aînée ne présente aucune pathologie.

On retrouve le front proéminent et les oreilles bas implantées et dysmorphiques ; on note un rétrognathisme. La voûte palatine est ogivale. Le cou est court, le tronc long et mince. Par contre, on ne note ni souffle cardiaque, ni anomalies vertébrales.

La peau est épaisse, et on retrouve comme dans le cas précédent, le sillon longitudinal au niveau des plantes de pieds. Le gros orteil est anormalement long.

L'âge mental - à 8 mois - est celui d'un enfant de 2 mois. L'âge osseux correspond à 3 mois.

L'examen ophtalmologique ne retient qu'un léger strabisme divergent et une hétérochromie des iris.

L'EEG montre des fuseaux lents, mais pas de pointes. L'ECG et la radiographie thoracique sont normaux, ainsi que l'U.I.V. On ne peut mettre en évidence une agénésie du corps calleux par pneumoencéphalographie.

On note, au niveau des dermatoglyphes, la présence de pelotes sur la région hypothénarienne gauche.

L'étude du caryotype a montré 52 cellules trisomiques, sur 96 cellules sanguines (54 %) et 11 sur 22 cellules de peau (50 %). A noter que les caryotypes des parents et de la soeur sont strictement normaux.

Sur 100 cellules de muqueuse buccale, 32 montraient un corpuscule de Barr ; aucune n'en montrait deux.

L'étude autoradiographique a éliminé la possibilité de l'X supplémentaire.

- 13 - Dans la même communication (12), les auteurs japonais présentent un autre cas : un garçon de 4 mois, né à terme d'une femme de 31 ans, et pesant 3,150 kg.

Les parents et un frère de 5 ans sont normaux ; leurs caryotypes ne présentent aucune anomalie.

Les auteurs notent un retard intellectuel et un aspect particulier, avec le front proéminent, un hypertélorisme, des oreilles bas implantées et anormales, un rétrognathisme et un cou court. Le tronc est long et mince, la peau est épaisse, les doigts sont fixés en flexion. Pas de cryptorchydie. L'âge osseux est normal.

On retrouve la longueur anormale du gros orteil et les profonds sillons plantaires. La pneumoencéphalographie a mis en évidence une agénésie du corps calleux. L'U.I.V. montre un rétrécissement au niveau de la jonction uretero-vésicale.

Les dermatoglyphes n'ont rien de caractéristique, si ce n'est un tourbillon au niveau du 5ème espace interdigital du pied droit.

L'étude du caryotype a mis en évidence 35 trisomies sur 89 cellules sanguines (39 %) et 18 sur 33 cellules de peau (55 %). Dans ce cas également, les auteurs ont prouvé qu'il ne s'agissait pas d'un X.

- 14 - C'est à S. LEJEUNE et coll. (16), en 1969, que revient la description de trois nouveaux cas.

On n'a que peu de renseignements sur le premier qui devait décéder quelques heures après la naissance, en détresse respiratoire (on avait dû pratiquer un césarienne après épreuve du travail : il existait une circulaire du cordon avec noeud).

Les parents sont normaux : la mère, âgée de 25 ans, est primipare et primigeste.

L'enfant pèse 2 300 g pour 48 cm. Le crâne est assez petit (périmètre crânien : 30 cm). Le nez est réduit, par agénésie de la cloison nasale, à un orifice narinaire unique, alors que la lèvre supérieure est oblique en bas et en avant. Il existe une importante saillie des globes oculaires. On note un léger rétrognathisme.

On retrouve d'importantes anomalies au niveau des oreilles qui sont implantées bas : le rebord supérieur de l'hélix est très replié, le lobule petit et la conque, peu développée, est barrée transversalement par la racine de l'hélix.

Le cou est court et le tronc allongé.

Il n'existe pas d'anomalies des organes génitaux. Les membres sont hypotoniques et les réflexes archaïques n'existent pas.

Sur 77 cellules (culture d'un fragment d'aponévrose), 13 sont trisomiques, soit 17 %. Aucun corpuscule de Barr n'a été vu (1 000 cellules étudiées).

- 15 - Le deuxième cas de S. LEJEUNE (16) comporte plus de renseignements : il s'agit ici d'un garçon qui décédera à 7 mois (pas d'autopsie).

Les parents ne présentent pas d'anomalies : la mère a déjà eu 2 enfants quand elle accouche, à 31 ans, au terme d'une grossesse normale, d'un garçon de 4 200 g.

Il sera vu au 4ème mois, alors qu'il a la taille et le poids d'un enfant de 5 mois et demi.

La face est pratiquement eumorphique, bien que légèrement assymétrique avec un front saillant et un discret rétrognathisme.

Les oreilles, par contre, normalement implantées, présentent des anomalies : l'hélix, très ourlé, est adhérent sur tout son segment antérieur ; l'anthélix est extrêmement saillant et presque vertical.

On retrouve, une fois de plus, un cou court et large, et un tronc allongé. Par contre, les organes génitaux ne présentent pas d'anomalie.

Il existe une raideur articulaire aux épaules et aux coudes - raideur qui aurait régressé depuis la naissance - ainsi qu'aux hanches et aux genoux ; ce tableau évoque une arthrogrypose. Il existe de plus une absence de rotule droite.

C'est ici le premier cas où l'on décrit une hypoplasie des ongles tant aux mains qu'aux pieds - ongles d'ailleurs absents à la naissance -.

Au niveau des paumes des mains et des plantes des pieds, on observe une infiltration du tissu cellulaire sous-cutané, donnant aux plis de flexion un aspect "capitonné". Les dermatoglyphes sont pathologiques.

Il est simplement noté que le développement psychomoteur "semble normal".

Des investigations radiologiques ont mis en évidence une 13ème côte, cervicale ; un aspect de dysplasie des vertèbres D7 - D9 - D10 et D11 et une lombaire surnuméraire. L'âge osseux est très en avance.

L'UIV évoque la présence d'un rein double à droite, alors qu'à gauche, l'uretère est très dilaté.

L'EEG et l'hémogramme sont normaux.

Au point de vue cytogénétique, on a trouvé 23 trisomies sur 56 cellules sanguines et 7 sur 12 cellules cutanées, soit, au total, 44 %. Aucun corpuscule de Barr n'a été observé. Il n'a pas été pratiqué d'autoradiographie.

16 - Un troisième cas (16), enfin, concerne un garçon, né de parents bien portants, âgés tous deux de 42 ans.

L'enfant pèse 5 kg à la naissance.

A noter qu'il a 7 frères et soeurs n'ayant pas présenté d'anomalies.

Le développement n'est pas particulièrement perturbé : il se tient assis à 1 an, marche à 24 mois, dit quelques mots à 25 mois.

C'est à cet âge qu'il est vu : au niveau de la tête, on note un front large, un nez court et évasé, des oreilles bas implantées avec une grande conque et un hélix partiellement ourlé à l'envers. La voûte palatine est ogivale. Le cou est court et large. Le tronc est allongé. La verge est normale ; les testicules, en place, sont petits et mous.

Les coudes présentent une limitation à l'extension surtout à droite (blocage presque complet). Les mains sont larges avec camptodactylie du 2ème doigt ; les dermatoglyphes sont également pathologiques.

Au niveau des membres inférieurs, il existe une raideur articulaire des hanches et un flexum permanent des genoux. Les rotules sont absentes, les gros orteils en forme de baïonnette et on note de plus, une camptodactylie des 2ème et 5ème doigts. Les plantes présentent des "plis capitonés", comme dans l'observation précédente.

Les radiographies mettent en évidence des déhiscences postérieures des vertèbres cervicales ; une 13ème côte bilatérale ; une coxa valga également bilatérale. L'encéphalographie gazeuse montre un agénésie du corps calleux.

Sur le plan psychique, à 2 ans et 6 mois, le test de Brunet-Lézine donne un Q.D. à 56 (âge mental : 16 mois).

D'autres examens paracliniques ne montrent pas d'anomalies nettes : électro-cardiogramme, hémogramme, amino-acidurie, ionogramme sanguin, ... On ne note qu'un abaissement du taux de certaines enzymes (phosphatases acides, glucose 6-phosphate-déshydrogénase et 6-phospho-gluconate-déshydrogénase des leucocytes).

Au point de vue cytogénétique, les auteurs ont trouvé 100 % de cellules trisomiques (21 cellules sanguines et 15 cellules cutanées). Pas de corpuscule de Barr (2 000 cellules étudiées). Il n'a pas été pratiqué d'autoradiographie.

17 - Le dernier cas que nous rapporterons ici a été présenté par J. DE GROUCHY en mars 1971 (8).

Il s'agit d'un garçon de 10 ans, né au terme d'une grossesse marquée par une "insuffisance du corps jaune" chez une femme de 29 ans. Il pesait 4 kg. Le retard psycho-moteur a été remarqué dès le début : il marche à 14 mois et ne commence à dire quelques mots qu'à 2 ans et demi.

L'enfant est longiligne avec une peau fine aux glandes sudoripares atrophiées. Le visage est allongé avec des oreilles présentant un grand pavillon, un anthélix peu marqué et une grande échancrure de la conque. La voûte palatine est ogivale.

Au niveau des mains, la 3ème phalange du 5ème doigt est relativement longue ; l'étude des dermatoglyphes ne met en évidence que sept arches.

L'excrétion urinaire des acides aminés est normale ; l'étude des groupes sanguins érythrocytaires et sérique du malade et de ses parents n'a pas révélé d'anomalies de transmission héréditaire.

L'étude du caryotype a mis en évidence 15 cellules trisomiques sur 23 cellules sanguines (65 %) et 21 sur 24 cellules de peau (87 %). Aucun corpuscule de Barr n'a été vu.

L'autoradiographie a éliminé la possibilité d'un X.

De plus, une étude en fluorescence après coloration par la moutarde de quinacrine, selon méthode décrite par CASPERSON et coll. (2, 3) permet de considérer que le C surnuméraire est un 8.

Nous avons tenté de résumer dans le tableau, page 35, les différents symptômes décrits par les auteurs.

Nous y avons rajouté les deux nouveaux cas que nous présentons.

III - PRESENTATION DE 2 NOUVEAUX CAS

1 . Cas n° 18

Le premier malade que nous présentons est décédé le 2 Octobre 1971 à l'Hôpital Edouard Herriot (Service du Pr. LIARAS) où il avait été admis pour un syndrome abdominal aigu.

Ce malade venait alors de l'Hôpital Psychiatrique du Vinatier (Service du Dr BONNET).

a) Antécédents et première enfance :

Il s'agit d'un garçon, né le 24 Juin 1949, Jean-Paul P...

Sa mère est âgée actuellement de 54 ans. Elle vit, depuis 1953, séparée de son mari, éthylique ; on sait qu'un cousin et un oncle de ce dernier sont arriérés.

. Les grands-parents maternels étaient cousins germains.

Le malade a 2 frères, de 24 et 31 ans, qui ne présentent aucun trouble patent ; ils ont chacun 1 enfant.

La grossesse a été troublée par une menace de fausse-couche.

L'enfant naît post-mature (10 mois), cyanosé, et ne crie que tardivement : il pèse alors 2,800 kg. La mère avait 32 ans.

On note qu'il était difficile à nourrir (vomissements fréquents), n'a souri qu'à 1 an, n'a marché qu'à 2 ans, et n'a prononcé ses premiers mots qu'à 4 ans.

b) Séjour au Centre de Béthanie et bilan au pavillon S :

- En 1963, à 14 ans, alors qu'il était hospitalisé au Pavillon S, dans le service du Pr BERNHEIM, on notait :
 - . un énorme retard psycho-moteur,
 - . de très importantes anomalies faciales, avec oreilles volumineuses, épicanthus bilatéral et cheveux implantés bas ;
 - . des anomalies squelettiques à type de syndactylie et de pieds creux, des petits exostoses en spicule sur le tibia gauche, des anomalies des bords antérieurs des plateaux de D_{12} , L_1 , et L_2 ;
 - . un blocage articulaire au niveau du coude droit, de la hanche droite, du genou gauche, des phalanges du pouce et de l'index ;
 - . enfin, une hydronéphrose gauche sur un rein en fer à cheval.
On n'avait pas porté de diagnostic précis à cette époque.
- Par contre, à la fin d'un séjour de 10 années passé au Centre de Béthanie, le Dr GRAMBERT suspectait l'aberration chromosomique et notait dans un certificat de situation, en 1965 : "atteint d'arriération mentale du niveau de l'imbécilité et de dysmorphies multiples, conséquences mentales et physiques d'une trisomie 17-18".

c) Observation à l'Hôpital psychiatrique du Vinatier :

A partir de cette date, Jeau-Paul P... échouera à l'Hôpital psychiatrique du Vinatier, où on a pu recueillir cette observation : on le voit donc à 22 ans.

Le proposant mesure 1,50 m et pèse 35 kg.
Il a un périmètre crânien de 52 cm.

- Retard psycho-moteur :

Sur le plan psychologique, le retard est énorme : à 17 ans, le test de Brunet-Lézine donne un âge mental de 26 mois, avec un

Q.D. à 12,7. Son décès prématuré n'a pas permis de lui faire subir des tests plus approfondis. Les infirmiers notent cependant qu'"il est sociable et aide au ménage, mais a peu de contact et reste de longs moments devant la fenêtre et ne parle pas".

- Syndrôme dysmorphique : (photo 1a)

- . Au niveau de la face, le nez est proéminent en bec d'oiseau, le sourcil épais, fourni, sans fusion médiane.
Les yeux sont normaux.
On note un hypotélorisme (distance interpupillaire 5 cm) avec racine du nez très saillante.
La voûte palatine est ogivale, le maxillaire supérieur présente un angle aigu à sommet antérieur, la lèvre inférieure est proéminente.
- . Les oreilles sont de grande taille et on remarque, du côté gauche, l'absence d'antitragus, un hélix incomplètement ourlé et une fossette profonde sur le lobule. (photo 1f)
- . Les cheveux sont implantés bas.
- . Au niveau du thorax, on note une gibbosité et cypho-scoliose dorsale à convexité gauche. Comme dans la plupart des autres cas, le thorax est grêle (périmètre 73 cm à hauteur des mamelons). A noter la persistance du lanugo foetal sur les épaules et les lombes et une dépression sternale de la grosseur d'un poing. Les épaules et les bras présentent une amyotrophie diffuse. (photo 1e).
- . Les organes génitaux externes, par contre, ne montrent pas d'anomalies : la puberté paraît s'être effectuée normalement.

- Syndrôme articulaire :

- . Il existe des anomalies articulaires aux membres supérieurs avec blocage de l'épaule droite ; l'épaule gauche est bloquée en abduction à 5° ; le coude droit est, lui, bloqué en demi-flexion ; on note un cubitus valgus à gauche. Au niveau des mains, les doigts ont spatulés, surtout les pouces avec une hypertrophie de P1. Les plis palmaires sont normaux, l'éminence thénar est en bonne position ; par contre, il existe une atrophie hypothénarienne et une saillie des pelotes. A droite, on remarque de plus un médus très long, un enraidissement de l'articulation interphalangienne P1-P2 et une raideur totale du pouce et de l'index. (photo 1b).

- . Les membres inférieurs présentent également des anomalies : le genou gauche est en flexion permanente et irréductible ; le pied gauche est à la fois creux et bot, avec le 3ème orteil amputé, un hallux valgus et une griffe de la dernière phalange des 3 derniers orteils ; à droite, 4ème orteil amputé, mais pas de pied creux ni bot (photo 1c). Au niveau des plantes, on retrouve les "plis capitonnés" longitudinaux décrits dans deux observations de S. LEJEUNE (16) : cas n° 15 et 16 (photo 1d).
- . On met en évidence également une bascule du bassin avec blocage de la coxo-fémorale à 50 %, et une amyotrophie diffuse.
- . Les réflexes ostéo-tendineux sont vifs et on ne note pas de signe de Babinski.
- . L'étude des dermatoglyphes montre des plis palmaires normaux, un tri-radius en t et des pelotes en 5, 7 et 9.
- Examens paracliniques :
 - . On a pratiqué un F.O. et un myélogramme qui se sont révélés normaux.
 - . De nouvelles radiographies ont été pratiquées à l'âge de 19 ans : elles montrent, en plus de ce que l'on avait observé à 14 ans, une disjonction de la symphyse pubienne ; un aspect de bipartition de la rotule gauche ; un thorax asymétrique avec trace de chapelet costal rachitique, sans signes pulmonaires ; au niveau des coudes, on note un aspect remanié portant sur l'épitrôchlée et l'extrémité supérieure du cubitus ; l'extension est en partie bloquée par des ostéophytes. Une urographie intraveineuse a montré une dilatation pyélo-calicielle droite et une importante augmentation du volume du bassinet gauche. Les uretères et la vessie sont normaux.
 - . Le bilan hormonal surrénalien et gonadique, pratiqué chez l'enfant à l'âge de 19 ans, ne présente pas d'anomalies très importantes, mis à part :
 - Une élimination inférieure à la normale des 17-hydroxycorticostéroïdes urinaires, trouvés à 1,65 mg/24 h et 1,25 mg/24 h (au lieu de 3,5 à 5 mg/24 h à cet âge), associée à une cortisolémie à la limite inférieure normale (17-hydroxycorticostéroïdes libres : 10 µg/100 ml).
Il faut toutefois noter que le volume d'urine fourni au laboratoire ne correspond pas toujours à la diurèse d'un nycthémère (incontinence nocturne).
 - Une excrétion des 17-cétostéroïdes modifiée surtout du point de vue qualitatif.

Les 17-cétostéroïdes ont été dosés pendant huit jours consécutifs : les taux trouvés sont compris entre 6,1 et 11,2 mg par litre. Etant donné les incertitudes concernant la diurèse, l'excrétion par 24 h est plus difficile à chiffrer. Toutefois, on peut admettre qu'elle est comprise entre 4 et 8 mg/24 h, soit voisine de la normale.

Par contre, la séparation chromatographique des 17-cétostéroïdes montre une anomalie de répartition : concentration très faible en D.H.E.A. (dihydroépiandrostérone) d'origine surrénalienne et en androstérone d'origine mixte, surrénale et gonadique. Les 11-oxy-17- cétostéroïdes, qui n'ont aucune action androgénique, représentent plus de 75 % des 17-cétostéroïdes, ce qui est constamment retrouvé jusqu'à la puberté chez le garçon.

Le dosage du prégnandiol, du prégnanetriol, des oestrogènes n'apporte aucun élément intéressant.

La testostérone urinaire est très faible, de l'ordre de 2 µg/24 h, alors qu'elle atteint 30 à 150 µg/24 h chez l'homme.

Le chromatogramme des acides phénoliques urinaires n'appelle pas de commentaires : en particulier, le taux d'acide vanyl-mandélique est normal (4,56 mg/24 h).

Le dosage des mucopolysaccharides urinaires, par immunoélectrophorèse, met en évidence une légère et peu significative augmentation de leur élimination.

Le taux de F.S.H. est inférieur à 5 u.s.

d) Décès :

- . On n'a pas pu pratiquer d'autres examens paracliniques, car le proposant est décédé récemment ; nous reproduisons ici le compte-rendu opératoire du 1.10.71 (Pr NEIDHART).

- Rappelons que le malade avait été admis pour un syndrome abdominal aigu avec ventre ballonné et vomissements noirâtres : "Coeliotomie sus et sous-ombilicale : volvulus intéressant la partie terminale du grêle, le cæcum et le colon ascendant. Cette rotation a été favorisée par un mesenterium commune, le colon n'étant guère fixé qu'au niveau de l'angle gauche (fixa-

tion peut-être pathologique en raison d'une très grosse hydro-néphrose gauche). Tout l'intestin volvulé est noirâtre, mais non perforé.

- . Iléocoléctomie droite avec anastomose termino-terminale très facile en raison de la mobilité des segments intestinaux.
- . Le collapsus ne rétrocede pas et le malade meurt à la 48ème heure ".

e) Etude cytogénétique :

- . Le sexe nucléaire s'est révélé négatif.
- . Le caryotype, fait à partir de trois cultures de sang périphérique et d'une culture de fibroblastes, a montré l'existence, dans environ la moitié statistique des cellules, d'un chromosome surnuméraire du groupe C (photo 4).
- . Un examen autoradiographique a montré que, sur 70 mitoses, il n'existait pas de chromosome du groupe C marqué tardivement.
- . Enfin, l'application de la technique moderne de dénaturation décrite plus loin permet d'individualiser un 8 (photo 2).

a - Le proposant à 22 ans.

b - Main droite.

c - Pieds avec orteils amputés.

d - Plantes avec "plis capitonnés" longitudinaux.

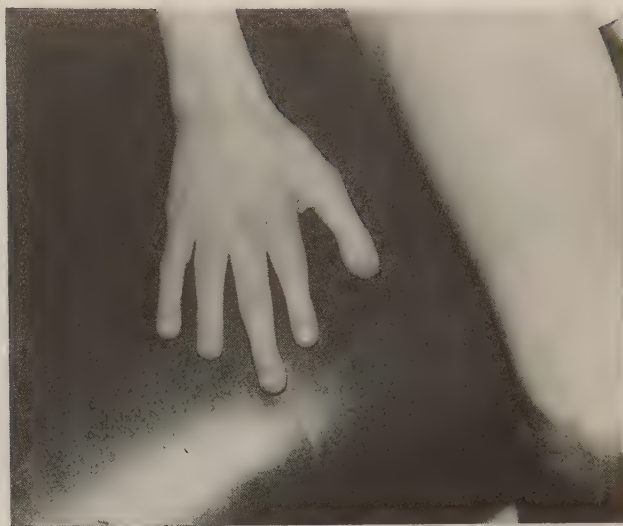
e - Le proposant à 19 ans : noter le pectus excavatum.

f - Oreille bas implantée et dysmorphique.

1 - Cas n° 18 : Jean-Paul P...



1 a



1 b



1 c



1 d



1 e



1 f

2 . Cas n° 19

Le cas que nous allons présenter concerne un garçon de 26 ans, que nous avons pu voir dans le service du Professeur M. PLAUCHU, puis au Foyer St-Alban (Foyer d'handicapés Lyonnais de la Fondation Richard) où il se trouve actuellement.

a) Antécédents et première enfance :

Gérard R... est né le 24 Octobre 1945 à Lons-le-Saulnier.

De ses parents, on ne connaît que peu de chose, sinon que sa mère est décédée à l'âge de 59 ans, de cause inconnue ; son père, ancien musicien ambulant, âgé actuellement de 68 ans, est très handicapé (presque aveugle, il est pensionné pour invalidité).

Il n'est pas noté d'antécédents familiaux particuliers.

Le malade a une soeur de 31 ans, mariée et mère de 2 enfants, tous parfaitement normaux.

La grossesse, la naissance de Gérard R... se sont déroulées normalement : la mère, à 40 ans, a accouché de ce garçon de 2,6 kg qui n'a cependant marché qu'à 22 mois.

b) Scolarité :

Vers sa 7ème année, on note qu'il ne peut plus suivre une scolarité normale : il est envoyé en classe de perfectionnement de 7 à 13 ans ; dès cette époque, on note "un comportement affectueux, calme, un peu lent". En 1954 (à 9 ans) on évalue le Q.I. à 0,68 au T.M. "L"^x.

4 ans plus tard, (13 ans), le T.M. "M"^x donne 0,64 : à cette même époque, malgré quelques acquisitions scolaires, le malade reste très lent, ne fait partie d'aucun groupe, ne parle que très peu ; on note un attachement accentué à la mère.

x Test de Terman-Merrill, Forme L ou M suivant l'âge de l'enfant.

c) Séjours en I.M.P. :

En 1959, Gérard sera placé à l'Institut Médico-Pédagogique "Les Goujons" à Noisy-le-Grand, où il passe 5 ans.

Le psychiatre qui le suivait alors note qu'"il a l'apparence d'un Q.I. à 0,60 et que ce dernier ne pourra que baisser".

Employé au jardinage, Gérard se montre passif, faisant preuve de peu d'initiative et ne travaillant que s'il est stimulé.

A plusieurs reprises, on retrouve dans les observations, de 1959 à 1964, le terme de "viscosité" pour justifier son psychisme : sa lenteur idéative va de pair avec son apparente inertie affective (en fait, les tests projectifs que nous lui avons fait subir vont à l'encontre de cette dernière constatation) et son manque d'incitation à l'action ; on notait même, qu'au point de vue moteur, la lenteur d'exécution des mouvements, évoquait le maladie de Parkinson - sans sa composante kinétique -, voire la catatonie.

d) La maladie de Crohn :

C'est vers cette époque - à 18 ans, donc - que les ennuis digestifs de Gérard vont réellement commencer. Nous allons donc reprendre ici, en partie, l'observation citée par G. GÜHL dans sa thèse sur ce cas de maladie de Crohn colique (9).

On ne note, dans les antécédents digestifs, qu'une appendicectomie à l'âge de 13 ans.

A 18 ans donc, un abcès spontané apparaît au niveau de la crête iliaque droite, abcès qui évoluera vers la fistulisation, puis l'ostéomyélite de l'os iliaque ; le malade sera traité à Paris.

Trois mois plus tard, apparition d'une fistule lombaire droite spontanée ; on effectue alors un bilan plus poussé qui fera balancer entre les diagnostics de mal de Pott lombaire - il existait un remaniement de L2 L3 -, d'ostéomyélite ancienne du rachis ou bien tuberculose iléo-caecale.

A 20 ans, Gérard subit une hémicolectomie droite : on évoque alors une étiologie tuberculeuse de ces lésions.

Un an plus tard, réapparition de fistules au niveau de la cicatrice du flanc droit et de la région périnéoscrotale : le malade est alors traité à l'Hôpital Edouard Herriot dans le service du Pr FRANCILLON. Après exérèse des tissus malades de la région périnéale, suivie d'une greffe, on évoque alors l'hypothèse du maladie de Crohn colique

- notons, qu'à cette époque, devant l'aspect du malade (en particulier l'arachnodactylie), le syndrome de maladie de Marfan avait été soulevé, puis infirmé par un examen ophtalmologique normal -.

A 23 ans, après un épisode subocclusif - traité médicalement à Lons-le-Saulnier - le malade est revu par la Pr FRANCILLON pour apparition de 3 fistules pyo-stercorales (2 au niveau de la cicatrice du flanc droit et la 3ème para-ombilicale) : une colectomie transverse est pratiquée le 19.1.70 par le Dr VIGNAL. L'examen anatomo-pathologique de la pièce opératoire met en évidence des "ponts" muqueux, une hyperplasie de la muqueuse et des nodules inflammatoires : on conclut au diagnostic de Maladie de Crohn colique à forme fistuleuse.

Le problème reste donc d'établir un éventuel rapport entre la Trisomie C et le Crohn : en fait, on peut penser qu'il ne s'agit ici que d'une coïncidence car :

- parmi les 19 cas de Trisomie C décrits, c'est le seul chez qui on ait mis en évidence cette affection digestive.
- des travaux sur la maladie de Crohn (5) n'ont jamais fait état d'un éventuel rapport avec une aberration chromosomique.
- enfin, comme nous l'a fait remarquer le Pr PLAUCHU, la maladie de Crohn est actuellement de plus en plus fréquemment décrite.

Avant de terminer ce chapitre, notons que c'est à cette époque (1970) dans le service du Pr FRANCILLON, qu'ont été pratiqués un examen psychométrique et un caryotype qui a révélé la trisomie C mosaïque.

e) Observation actuelle (Service du Pr PLAUCHU et Foyer St Alban) :

. Aspect morphologique :

Au niveau de la face, on peut retenir un discret hypertélorisme et un menton élargi transversalement, alors que le profil évoque nettement le rétrognathisme.

Les cheveux sont bas implantés, ainsi que les oreilles qui présentent quelques anomalies : l'hélix, normalement ourlé à sa partie supérieure, est inexistant dans sa partie inférieure ; l'anthélix est saillant, le tragus pointe, la conque est profonde et le lobule est soudé. Le périmètre crânien est normal (photo 1a).

Le malade est hypotrophique : 56 kg pour 1,77 m.

Le tronc est long et mince, ainsi qu'on l'a observé souvent dans les cas précédents (photo 1e). On note une scoliose dorsolombaire à convexité droite et une cyphose dorsale.

Au niveau de l'abdomen, on trouve toujours 2 fistules persistantes, en plus des cicatrices d'interventions précédentes. Le périnée est en "pomme d'arrosoir". Le foie et la rate ne sont pas perçus.

On note une discrète hypotrophie des organes génitaux externes, avec, en particulier, une atrophie du testicule droit.

Les membres sont longs et grêles et on est d'emblée frappé par l'arachnodactylie, qui avait d'ailleurs fait évoquer le syndrome de Marfan (photo 1b). La mobilité, au niveau des membres supérieurs, est normale. Au niveau des membres inférieurs, on note un pied creux bilatéral, un hallux valgus, bilatéral également (photo 1c). La flexion de la jambe droite est relativement limitée, sans doute par suite d'une intervention sur le genou il y a une dizaine d'années : la rotule présente d'ailleurs un aspect de bipartition confirmé radiologiquement. On trouve un signe du tiroir aux deux genoux.

. Bilan articulaire et Dermatoglyphes :

- Il est intéressant de noter que, si actuellement les déficits articulaires sont des plus limités, il n'en était pas de même à l'entrée au foyer St-Alban, où Gérard était arrivé pratiquement sur un brancard. A cette époque, les kinésithérapeutes avaient dressé un bilan des déficits que nous résumons ici (les chiffres représentent le déficit en degrés) :

Membre supérieur :

- Epaules : Abduction : 50 à gauche et à droite
- Coudes : Flexion : 35 à G
55 à D
Extension : 20 à G
- Pro-supination : 40 à G
50 à D
- Poignets : Extension : 30 à G et à D

Membre inférieur :

- Coxo-fémorales : Flexion (cuisse-bassin) : 15 à G
25 à D
- Genoux : Flexion (jambe-cuisse) : 25 à G
35 à D
- Tibio-tarsienne : Flexion dorsale : 10 à G et à D

Les Kinésithérapeutes en concluaient qu'il n'existait pas de grosses malformations, et que le malade n'était pas réellement gêné sur le plan fonctionnel, car les limitations d'amplitude articulaire se trouvaient vers les fins du mouvement : les angles fonctionnels étaient respectés. En fait, c'est une rééducation continue qui a combattu ces déficits articulaires pour permettre au malade d'avoir actuellement pratiquement surmonté ce handicap : par contre, tout abandon de cet "entraînement au mouvement" - par exemple, lorsque Gérard est alité dans un hôpital pendant un certain temps - se traduit par une réapparition plus ou moins nette de ces troubles.

Au niveau des mains, on note une arachnodactylie frappante au premier coup d'oeil ; les pouces sont normaux. L'extension des doigts reste difficile. Il existe une camptodactylie du 5ème à droite ; l'éminence thénar est atrophiée.

- L'étude des dermatoglyphes, effectuée par le Dr NIVELON, révèle des plis palmaires normaux. On signale comme anomalie une "rich patern intensity" des paumes (photo 4) :

Paumes :

Triradius axial		sa LPP	Angle ATD	Thenar	Hypothenar	Triradii s/digitaux	IC	Pelotes
D	t	13		Lr	Au	ay b5 c9 dd'9	27	7 et 9
G	t'	13		Lr	Au/Ac	ay bb'5 cc'5d7	21	7 et 9

```

Plis de flexion : D : N      Nb de triradii : 15
                   G : N      Nb de boucles  :  6

```


Doigts :

D					G				
I	II	III	IV	V	I	II	III	IV	V
Lu	Lu	Wc	Lu	Lu	A	Wc	Lu	Lu	Lu

- Le reste de l'examen clinique ne révèle pas d'anomalies : la tension est à 11,5 / 7, le pouls à 80.
L'auscultation cardiaque sans anomalies, les pouls périphériques sont perçus. L'examen pulmonaire est normal. La motricité, le tonus et la sensibilité sont normaux ; les réflexes ostéotendineux sont vifs et symétriques, les cutanés abdominaux sont obtenus, il n'y a pas de signe de Babinski, l'examen des paires crâniennes est normal.

. Bilan paracliniques :

Durant son séjour dans le service du Pr PLAUCHU, on a pu faire subir au malade différents examens paracliniques et spécialisés.

- Examens de laboratoire :

Urée : 0,30 g/l
glycémie : 0,75 g/l
tests hépatiques : non perturbés
prothrombine : 79 %
protéines totales : 62,5 g/l
électrophorèse normale
rapport S/G : 1,5
calcémie : 93 mg/l
phosphorémie : 33 mg/l
acide urique : 73 mg/l
numération globulaire :
 . anémie normochrome à 3.700 000/mm³ avec V.G. à 1,02
 . 6 600 leucocytes
formule leucocytaire : normale.

- L'EEG montre un tracé normal. L'ECG met en évidence un bloc de branche droit.
L'ophtalmologiste note un F.O. de myope (Gérard porte d'ailleurs des verres correcteurs) avec choroïdose myopique sans autres altérations.

- Sur le plan digestif, on a fait une rectosigmoïdoscopie jusqu'à 28 cm, qui a montré une muqueuse normale.
Le lavement baryté a été interprété par le Dr LEHMAN qui note :
"à la suite de l'hémi-colectomie, colisation de l'iléon qui constitue toute la partie droite du cadre colique, jusqu'à l'anastomose iléo-colique avant l'angle gauche ; d'autre part, fistule gastro-colique située au niveau de cette jonction ; l'absence de troubles du transit peut s'expliquer par une fistule à sens unique à clapet".
- Un bilan stomatologique a été pratiqué par le Dr DEPLAGNE qui pense que l'on peut inclure dans le cadre de la Trisomie C :
 - . "un certain degré de macroglossie qui est responsable d'une exoalvéolie globale des procès alvéolaires et des dents des 2 maxillaires.
 - . un épaississement du rebord alvéolaire du maxillaire inférieur avec des exostoses localisées à l'aplomb des régions canines réalisant un élargissement de la partie mentonnière du visage".

Une téléradiographie du crâne n'a cependant pas pu être faite.

- Le Professeur LEJEUNE - qui note, par ailleurs, que ce malade évoque le syndrome de Marfan - a bien voulu dresser un bilan radio-squelettique : il existe un aspect d'ostéoporose généralisée - on a vu cependant que le bilan phosphocalcique était normal - et, au niveau des métaphyses au voisinage des genoux, on note des "stries d'arrêt de croissance". Au niveau de la colonne, la radiologie confirme bien la scoliose dorsolombaire, à convexité droite. Par contre, il existe des altérations structurales de certaines vertèbres avec "un aspect trapézoïdal de L2 et de L3, allant apparemment de pair avec une hypertrophie des pédicules de L3 et un amincissement du disque comme s'il existait un trouble de la segmentation à ce niveau". On trouve un aspect un peu analogue en D10 - D11. Il faut noter également une anomalie du nombre des vertèbres (13 dorsales, alors qu'il y a 5 lombaires).

Au niveau du bassin, on note une légère coxa valga bilatérale. Le crâne est sensiblement normal ainsi que la colonne cervicale. La radio confirme l'aspect clinique de pied creux bilatéral avec hallux valgus et bipartition de la rotule droite. Certaines phalanges sont allongées : il s'agit des deuxièmes aux doigts et des premières aux orteils.

f) Bilan psychologique :

L'aspect, la "présentation" de Gérard évoquent inmanquablement la débilité. On est d'emblée frappé par la difficulté de contact, la dépendance affective, le manque total d'autonomie.

. Bilan psychométrique :

pratiqué avec le test de Wechsler-Bellevue, il donne un QI à 100, soit 106 à l'échelle verbale et 93 à l'échelle de performance.

On peut opposer que Gérard R..., ayant déjà subi plusieurs fois des tests de niveau, bénéficie d'un certain "entraînement". Quoi qu'il en soit, il est quand même difficile de parler de débilité nette avec un QI que l'on peut facilement évaluer supérieur à 80, voire 90.

En fait, cette arriération légère^x paraît surtout psycho-affective, comme le démontre une certaine possibilité d'apprentissage qui n'est cependant possible que grâce à une stimulation constante.

. Tests projectifs :

On a fait passer à Gérard 2 tests projectifs : Fuchs-Rohrschach (planches parallèles au Rohrschach classique) et T.A.T. (Thematic Apperception Test de Murray).

- le premier test a duré 35 minutes, alors que l'on a obtenu que peu de réponses. Les réponses globales sont extrêmement rares, montrant la difficulté qu'a le malade à saisir les choses dans leur ensemble.

On ne note aucune forme humaine, ce qui évoque la difficulté de relation à autrui. Par ailleurs, Gérard laisse s'exprimer une insécurité avec crainte de l'agression.

- le T.A.T. a duré également 35 minutes : ce test paraît particulièrement intéressant dans la mesure où on trouve trois thèmes prévalents :

- le travail avec la fatigue et les difficultés, la nécessité du repos.

x On emploie le terme d'"arriération légère" en se référant à la classification de Lise MOOR (QI supérieur à 70).

- la solitude et le moyen de la combattre : le mariage.
- la défense contre les agressions, le désir de vivre.

Ces thèmes sont évoqués avec une tonalité dépressive : en effet, ce désir de vivre, de vivre normalement (travail, mariage) est-il réalisable ? Gérard exprime là ses désirs mais sait qu'il reste quand même un handicapé : il semble bien ressentir douloureusement qu'il ne pourra pas acquérir le statut de "normal", qu'il restera un être déprécié qui ne pourra que rêver de normalité. D'où cette insécurité, ce besoin de protection que l'on ressent immédiatement à son contact.

En conclusion, on peut dire que la notion de débilité en ce qui concerne Gérard R..., nous paraît plus liée à une inertie qu'à une véritable déficience intellectuelle.

On a vu comment cette inertie, lorsqu'elle n'était pas stimulée, entraînait une prostration tant physique que psychique - par exemple, à l'entrée du malade au Foyer St-Alban-.

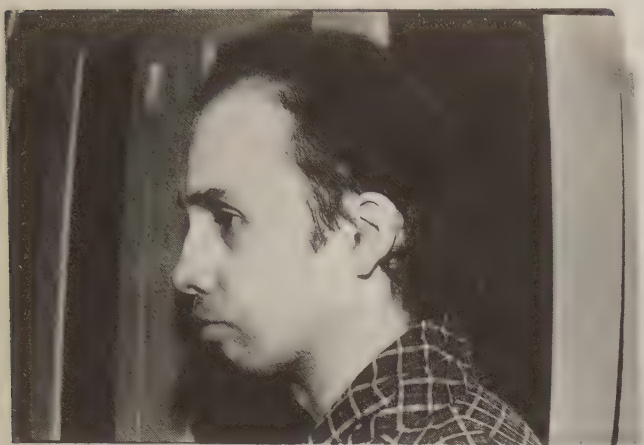
Par contre, depuis la prise en charge constante par les moniteurs, Gérard peut avoir une petite activité, participer à la vie sociale de l'Institution, et même sortir seul en ville, ce que son aspect et son contact ne laissaient guère prévoir.

g) Etude cytogénétique :

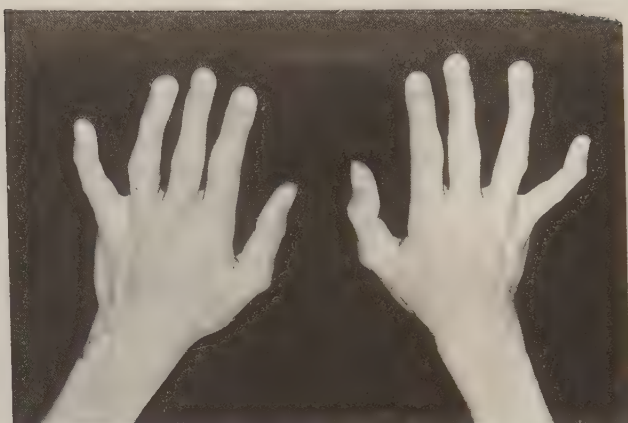
- L'étude du caryotype a montré 82 % des cellules trisomiques : cette étude a été pratiquée sur environ 150 cellules (sang périphérique et fibroblastes).
- Le sexe chromatinien est négatif.
- L'examen autoradiographique permet d'affirmer la nature autosomique de la trisomie.
- La nouvelle technique proposée permet d'individualiser également un 8 (photo 3d et 5).

- a - Rétrognathisme et oreilles dysmorphiques.
- b - L'arachnodactylie.
- c - Hallux valgus bilatéral.
- d - Mitose après dénaturation.
- e - Le proposant à 26 ans.
- f - Caryotype de Trisomie C sans dénaturation.
(Cas n° 10 du Pr. MONNET et coll.).

3 - Cas n° 19 : Gérard R...



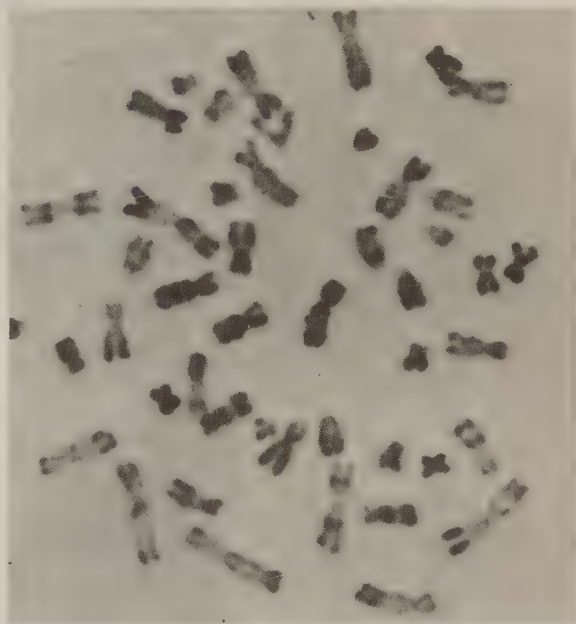
3 a



3 b



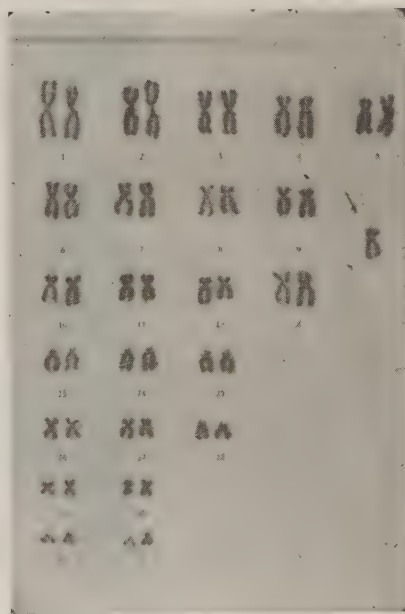
3 c



3 d



3 e



3 f



4 - Dermatoglyphes de Gérard R... :

"rich patern intensity" des paumes.

IV - ETUDE COMPARATIVE DES 19 CAS DECRITS

Afin de permettre une comparaison des 19 cas décrits dans cet exposé, nous avons regroupé les renseignements - connus - les plus importants dans un tableau synoptique.

Remarquons cependant que nous ne pouvons faire état que des symptômes signalés dans chaque publication, et donc que nos statistiques - si l'on peut se permettre d'utiliser ce terme pour un si petit nombre de cas - ne pourront qu'être approximatives. Nous renvoyons donc le lecteur au tableau page 35.

On pourra tirer les conclusions suivantes de la lecture de ce tableau :

- . on note une prépondérance du sexe masculin : 13 garçons pour 6 filles, soit 67 %.
- . on peut regrouper 3 classes de patients suivant leur âge :
 - 5 adultes, de 19 à 45 ans (dont le cas d'une femme, parfaitement normale).
 - 2 grands enfants de 7 et 10 ans.
 - 12 enfants de moins de 5 ans, dont 8 de moins de 1 an.
- . la moyenne d'âge de la mère (lorsqu'il est connu) est de 32 ans et 5 mois, ce qui paraît relativement jeune, si on le compare à l'âge des mères de mongoliens (trisomie 21), par exemple.
- . le poids de naissance n'appelle pas de remarques (moyenne : 3,180 kg), si ce n'est le cas n° 9 (1 200 g chez un post-mature).
- . le retard mental reste un des points capitaux : en effet, on trouve 16 cas sur 18 (on a exclu le cas n° 14 de l'enfant mort à 1 jour) soit 88 %.

Même si l'on excluait notre dernier cas (n° 19 Gérard R...) - dans la mesure, où son QI est d'un niveau fort acceptable -, on trouverait encore 83 %.

- . les anomalies physiques le plus fréquemment rencontrées, sont, dans l'ordre décroissant :

Oreilles dysmorphiques	78 %
Front proéminent	63 %
Défaut d'extension articulaire	53 %
Dermatoglyphes anormaux	53 %
Tronc long et mince	47 %
Rétrognathisme	47 %
Cryptorchydie (sur 13 garçons)	46 %
Raideur musculaire	43 %
Défaut d'abduction des hanches	33 %
Anomalies vertébrales	33 %
Agénésie partielle ou totale du corps calleux	26 %

- . Sur les caryotypes étudiées, on trouve, en moyenne, 57 % de cellules trisomiques ; dans 2 cas (n° 8 et n° 16), on en trouve 100 %, mais il n'y avait eu qu'assez peu de mitoses étudiées (22 et 21 respectivement).
- . L'autoradiographie n'a malheureusement été pratiquée que dans 7 cas sur les 19. Ce qui nous permet d'avancer que le femme de 32 ans, parfaitement normale, pourrait bien être exclue du cadre de la trisomie C (cas n° 6).

CAS N°	1	2	3	4	5	6	7	
Age du proposant	19ans	7mois	45ans	2ans9m.	4ans8m.	32ans	1an	7a
Sexe	F	M	M	M	M	F	M	
Age de la mère				34	38			
Poids à la naissance		2700						34
Retard mental	+	+	+	+	+		+	
Oreilles dysmorphiques		+			+		+	
Rétrognathisme		+						
Front proéminent		+	+				+	
Tronc long et mince								
Anomalies vertébrales								
Défaut extension			+	+				
Défaut abd. Hanches		+						
Raideur musculaire	+	+	+					
Cryptorchydie		+	+		+		+	
Dermatoglyphes patholog.					+		+	
% cellules trisomiques	21	65	70	72			Trisomie partielle	1
Autoradiographies			+					
	Hypoplasie O.G. internes. Mains type Dupuytren.	Hypospadias	Turricéphalie Gros orteil valgus	Pied creux bilatéral		Aucune anomalie connue	Cardiopathie Hydronéphrose	Hyperaminoacidurie

9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19
mois	8mois	26mois	8mois	4mois	1jour	4mois	2ans6m.	10ans	22ans	26ans
F	F	M	F	M	M	M	M	M	M	M
39	25	25	31	31	25	31	42	29	32	40
200	3550	3290	3100	3150	2300	4200	5000	4000	2800	2600
+	+	+	+	+	?		+	+	+	+
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
+	+		+	+	+	+	+			+
+	+	+	+	+		+	+		+	+
		+	+	+	+	+	+	+	+	+
	+	+				+	+		+	+
	+	+		+		+	+		+	+
+		+				+	+		+	
+		+				+			+	+
		+		+						
	+	+	+			+	+		+	+
17	67	56	53	43	17	44	100	76	59	82
		+	+	+				+	+	+
Pterygium axilli C.I.V. Amincissement corps calleux		Coxa valga Agénésie partielle corps calleux	Agénésie corps calleux	Agénésie corps calleux	Agénésie cloison nasale	Agénésie rotule D Rein double à D Onychodysplasie	Testicules petits Agénésie rotules Agénésie corps calleux	Trisomie 8 ?	Dilatation pyélo-calicielle D Hydronéphrose G Trisomie 8	Macroglossie Atrophie testicule D Trisomie 8

VI - METHODE DE DETERMINATION DU CHROMOSOME SURNUMERAIRE

DANS LE GROUPE C

Il n'avait pas été possible, jusqu'à ces dernières années, d'individualiser les différentes trisomies C : le marquage à la thymidine tritiée permet seulement de différencier un autosome d'un chromosome sexuel, en principe, à répllication tardive.

Une première technique avait été proposée par CASPERSSON et coll. (2, 3) : il s'agissait d'une étude en fluorescence après coloration par la moutarde de quinacrine : cette méthode a été appliquée par DE GROUCHY (cas n° 17) en mars 1971.

La nouvelle méthode appliquée ici consiste en une dénaturation des chromosomes.

TECHNIQUE :

Les lames, non colorées, immergées dans une solution tampon à pH légèrement acide, sont maintenues à une température de 86 °C pendant 10 minutes. Après rinçage à l'eau claire et coloration au Giemsa, l'examen microscopique révèle une certaine individualisation des chromosomes sous forme de bandes claires ou foncées, spécifiques de chaque chromosome, et mettant en évidence les bandes non fluorescentes de l'étude faite avec la moutarde de quinacrine.

Il faut cependant noter que l'interprétation reste difficile et nécessite un grand entraînement : en effet le chromosome surnuméraire ne porte pas de bandes très contrastées.

Cette nouvelle méthode d'étude a donc permis de diagnostiquer un 8 pour les deux cas que nous décrivons ici. (Photos 2 et 5).

2 - Caryotype de Jean-Paul P... après dénaturation :

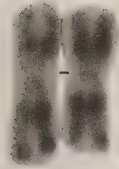
noter l'alternance de bandes claires et foncées permettant
l'individualisation des chromosomes.



1



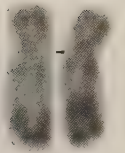
2



3



4



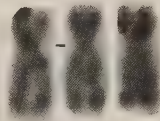
5



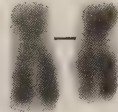
6



7



8



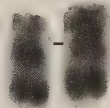
9



10



11



12



X



13



14



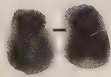
15



16



17



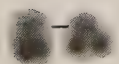
18



19



20



21



22



Y

5 - Caryotype de Gérard R... après dénaturation :

le chromosome surnuméraire ne porte pas de bandes très contrastées et, de ce fait, paraît être l'homologue d'un 8.



1



2



3



4



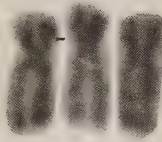
5



6



7



8



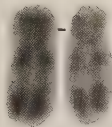
9



10



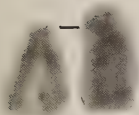
11



12



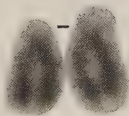
X



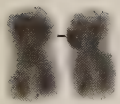
13



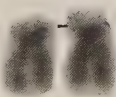
14



15



16



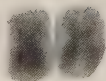
17



18



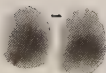
19



20



21



22



Y

C O N C L U S I O N S

En présentant deux cas de Trisomie 8 dans le cadre de la Trisomie C, nous avons tenté de mettre en évidence deux pôles d'intérêt : l'un clinique, l'autre cytogénétique.

- De l'aspect clinique, nous retiendrons essentiellement :

- 1°) le syndrome ostéo-articulaire avec dysgénésies osseuses, flexion des grosses articulations et rétractions tendineuses - évoquant un tableau d'arthrogrypose - évoluant spontanément dans le sens d'une aggravation. Cependant, une prise en charge constante sur le plan kinésithérapique a pu prouver que cette évolution n'était pas inéluctable : nous rapportons, en effet, le cas d'un malade qui, d'un stade pratiquement grabataire, est parvenu à une vie normale sur le plan locomoteur.
- 2°) le syndrome dysmorphique caractérisé par :
 - . un front proéminent
 - . un rétrognathisme
 - . des oreilles implantées bas et dysmorphiques
 - . un cou court et large contrastant avec la longueur et la minceur du tronc.
- 3°) le développement staturo-pondéral sub-normal contrastant avec :
- 4°) le retard psycho-moteur avec quotient intellectuel relativement bas en général.

Cependant, l'un de nos deux malades, bien que psychiquement anormal, n'est certainement pas un débile.

Par contre, il ne nous est pas apparu de rapport évident entre la maladie de Crohn, que présentait l'un de nos malades, et l'aberration chromosomique.

- L'intérêt cytogénétique réside dans une nouvelle méthode de détermination du chromosome surnuméraire dans le groupe C : après l'étude en fluorescence, la technique de dénaturation apporte une grande nouveauté en permettant une meilleure individualisation du chromosome responsable du tableau clinique.

Il ne nous est cependant pas apparu que les deux cas de Trisomie 8, en mosaïque (46, XY/47, XY, 8 +) que nous avons décrits, présentaient de notables différences avec les autres trisomies C - confirmées par étude autoradiographique - rapportées.

D'ailleurs, le cas présenté récemment par J. DE GROUCHY (9), nous confirme dans notre hypothèse, dans la mesure où :

- . le tableau clinique présente des points communs avec nos deux observations.
- . L'étude en fluorescence permet de suspecter fortement la Trisomie 8, mosaïque.

On peut donc logiquement penser, qu'à quelques exceptions près, le même chromosome 8 pourrait bien être mis en cause.

Il serait intéressant que les auteurs, qui ont présenté les 16 autres cas, reprennent leur étude avec les techniques modernes de fluorescence et de dénaturation pour affirmer ou infirmer notre opinion.

Le Président de la Thèse :

J.M. ROBERT

Vu, le Directeur de l'U.E.R. SUD-OUEST :

F. TOLOT

Vu et permis d'imprimer
LYON, le 4 février 1972

Le Président de l'Université
Claude Bernard

Pour le Président, le Premier
Vice-Président

Président du Comité de Coordi-
nation des Etudes Médicales

R. TOURAINE

B I B L I O G R A P H I E

- 1 - BARGMAN G.J., NEU R.L., KAJII T., LEAO J.C., GARDNER L.I. :
Trisomy C mosaicism in a seven month old girl.
Hum. Genet. 1967, 4, 13.
- 2 - CASPERSSON T., ZECH L., JOHANSSON C., MODEST E.J. :
Analysis of the human metaphase chromosome set by use of DNA
binding fluorescent agents.
Exp. Cell Res., 1970, 62, 490.
- 3 - CASPERSSON T., ZECH L., JOHANSSON C., MODEST E.J. :
Identification of human chromosomes by DNA reacting fluores-
cing agents.
Chromosoma (Berl.), 1970, 30, 215.
- 4 - EL ALFI O.S., POWELL H.C., BIESELE J.J. :
Possible trisomy in chromosome group 6-12 in a mentally retar-
ded patient.
Lancet, 1963, I, 700.
- 5 - EMBERGER J.M., REY J., RIEV D., DOSSA D., BONNET H., JEAN R. :
Trisomie du groupe C (47, XX C +)
Arch. Franc. Péd. 1970, 27, 1081.
- 6 - GIRARD M., FEROLDI J., Mme GUILLAUD M., CHAPUY H. :
La maladie de Crohn. A propos de 20 observations de la région
lyonnaise.
Journal de Médecine de Lyon, 1969, 1161, 437.
- 7 - GROUCHY J. de, CAUET J. :
Translocation 6-12 → 13-15 et trisomie partielle 6-12,
(probablement 10).
Ann. Génét., 1965, 8, 16.
- 8 - GROUCHY J. de, ROUBIN M., PASSAGE E. :
Microtechnique pour l'étude des chromosomes humains à partir
d'une culture de leucocytes sanguins.
Ann. Génét., 1964, 7, 5.

- 9 - GROUCHY J. de, TURLEAU Catherine, LEONARD C. :
Etude en fluorescence d'une trisomie C mosaïque, probablement
8 : 46, XY/47, XY, ?8 +.
Ann. Génét., 1971, 1, 69.
- 10 - GÜHL G. :
La maladie de Crohn du côlon à forme fistuleuse.
A propos d'une observation.
1971, Thèse Lyon, n° 85.
- 11 - GUSTAVSON K.H., HAGBERG B., SANTESSON B. :
Mosaic trisomy of an autosome in the 6-12 group in a patient
with multiple congenital anomalies.
Acta Paediat. (Uppsala), 1967, 56, 681.
- 12 - HIGURASHI M., NAGANUMA M., MATSUI I., KAMOSHITA S., :
Two cases on Trisomy C 6-12 mosaicism with multiple congenital
malformations.
J. Med. Génét., 1969, 6, 429.
- 13 - HIGURASHI M., NAKAGOME Y., NAGAO T., MATSUI I. :
Identification of translocated chromosome by means of autoradio-
graphy.
Paediat. Univ. Tokyo, 1967, 14, 14.
- 14 - JACOBS P.A., HARNDEN D.G., BUEKTON K.E., COURT-BROWN W.M., KING M.Y.,
MAC BRIDE J.A., MAC GREGOR T.N., MAC LEAN N. :
Cytogenetic studies in primary amenorrhea.
Lancet, 1961, 1, 1183.
- 15 - JALBERT P., JOBERT J., PATET J., MOURIQUAND Cl., ROYET J. :
Un nouveau cas de trisomie présumée 6-12.
Ann. Génét., 1966, 9, 109.
- 16 - LAURENT C., ROBERT J.M., GRAMBERT J., DUTRILLAUX B. :
Observation clinique et cytogénétique de deux adultes trisomi-
ques C en mosaïque. Individualisation du chromosome surnuméraire
par la technique moderne de dénaturation : 47, XY, ? 8 +.
Lyon Médical, 1971, 226, 20, 827.
- 17 - LEJEUNE J., BERGER R., RETHORE M.O., SALMON CH., KAPLAN M. :
Translocation Cc-F familiale déterminant une trisomie partielle
pour le bras court du chromosome 12.
Ann. Génét., 1966, 9, 12.

- 18 - LEJEUNE J., DUTRILLAUX B., RETHORE M.D., BERGER R., DEBRAY H.,
VERON P., GORCE F., GROSSIORO A. :
Sur trois cas de trisomie C.
Ann. Génét., 1969, 12, 29.
- 19 - MONNET P., WILLEMIN-CLOG L., GAUTHIER J., PEYTEL J., Mme LAURENT C.,
GAY Y., PONCET J. :
La trisomie 6-12 (à propos d'une observation en mosaïque)
Arch. Franç. Péd., 1967, 24, 869.
- 20 - OIKAWA K., KAJII T., SHIMBA H., SASAKI M. :
46, XY/47, XY, C + mosaicism in a male infant with multiple
anomalies.
Ann. Génét., 1969, 12, 102.
- 21 - PFEIFFER R.A., SCHELLONG G., KOSENOW W. :
Chromosomenanomalien in das Blutzellen eines Kindes mit
multiplen Abartungen.
Klin. Wschr., 1962, 40, 1058.
- 22 - REINWEIN H., SCHRÖTER R., WAGNER G., WOLF V. :
Chromosomenmosaik mit zwei aneuploiden Stammlinien in der
Gewebekultur bei einen Patienten mit multiplen Missbildungen.
Helv. paediat. Acta, 1966, 21, 72.
- 23 - SMITH D.W.,
Autosomal abnormalities.
Amer. J. Obstet. Gynec., 1964, 90, 1055.
- 24 - STALDER G.R., BÜHLER E.M., BREHME H., BÜHLER V., WEBER J.R. :
Mosaik normal trisomie C bei einem schwachsinnigen Kind aus
einer $G^1 D^k$ Translokationfamilie.
Arch. Klausstift Vererb-Forsch., 1964, 39, 92.
- 25 - STOLTE L., EVERS J., BLAUKENBORG G. :
Possible Trisomy in chromosome group 6-12 in a normal woman.
Lancet, 1964, 2, 480.
- 26 - WOLF V., REINWEIN H. :
Chromosomenmosaik C trisomy/normal.
Humangenetik, 1965, 1, 686.

TABLE DES MATIERES

	Pages
I - Introduction	1
II - Les cas décrits dans le littérature	3
III - Présentation de deux nouveau cas :	
1. <u>Cas n° 18 : Jean-Paul P...</u>	
a - Antécédents et première enfance	15
b - Séjour au Centre de Béthanie et bilan au Pavillon S	16
c - Observation à l'Hôpital Psychatrique du Vinatier	
- Retard psycho-moteur	16
- Syndrôme dysmorphique	17
- Syndrôme articulaire	17
- Examens paracliniques	18
- Photos 1	21
d - Décès	19
e - Etude cytogénétique	20
2. <u>Cas n° 19 : Gérard R...</u>	
a - Antécédents et première enfance	22
b - Scolarité primaire	22
c - Séjours en IMP	23
d - La maladie de Crohn	23
e - Observation actuelle (Service du Pr. PLAUCHU et Foyer St Alban)	24
- Aspect morphologique	24
- Bilan articulaire	25
- Bilan paraclinique	27
- Photos 3 et 4	31
f - Bilan psychologique	29
g - Etude cytogénétique	30
IV - Etude comparative des 19 cas décrits	33
V - Tableau	35

Pages

VI - Méthode de détermination du chromosome surnuméraire dans le groupe C.	
- Technique	36
- Photos 2 et 5	37
VII - Conclusions	39
VIII - Bibliographie	42

